

Migrænerforbundet og Migræne- og Hovedpineforeningen

2. november 2016

Ulla Kirkegaard Madsen
Specialkonsulent
Lægemeddelstyrelsen
usk@dkma.dk

Bemærkninger til Medicintilskudsrådets 2. indstilling dateret 12. oktober 2016 om tilskud til migræne medicin

Disse bemærkninger er udarbejdet af Migrænerforbundet og Migræne- og Hovedpineforeningen i forening.

Vi har specielt bemærkninger til følgende:

1. Bortfald af generelt tilskud til injektioner
2. Bortfald af generelt tilskud til de tre nyeste triptaner (Eletriptan, Naratriptan og Frovatriptan)
3. Bortfald af tilskud til smeltetabletter.

1. Bortfald af generelt tilskud til injektioner

Medicintilskudsrådet indstiller, at der ikke længere skal gives tilskud til triptan-injektioner til migrænere. Dette begrundes med, at ”Det er vores erfaring, at der er patienter med et overforbrug af sumatriptan injektionsvæske. Dette understøttes af data fra Lægemeddelstatistikregistret, der viser, at **knap 100 personer i 2014 købte flere end 120 injektionspenne (60 pakninger), hvilket giver et forbrug af sumatriptan på mere end 9 dage per måned, som er grænsen i forhold til udvikling af medicinoverforbrugshovedpine (6)**. Vi håber, at denne indstilling kan være med til at mindske dette overforbrug”.

1a. Migrænelægerne anbefaler maks 9 dage, hver med maks to triptandoser, om måneden

Vi er ikke enige med Medicintilskudsrådet i, at 120 doser triptan om året er det, som lægerne anbefaler. Den vejledning, som lægerne oftest bruger (Referenceprogram Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter <http://dhos.dk/wp-content/uploads/2016/08/Referenceprogram-2010.pdf>) anbefaler maks 9 dage med triptaner, og maks 2 doser i døgnet, uanset hvordan doserne tages (tabletter, injektioner eller på anden vis). Indlæggelserne i triptanerne (uanset indgivelsesmåde) har den samme anbefaling som Referenceprogrammet.

Det er Migrænerforbundets og Migræne- og Hovedpineforeningens holdning, at brugere af injektioner derfor bør have mulighed for tilskud til mindst 18 doser om måneden svarende til, hvad der er gældende for de andre indgivelsesmåder.

Migrænerforbundet og Migræne- og Hovedpineforeningen

Uanset det fejlbehæftede grundlag for Medicintilskudsnavnets anbefaling, finder vi det uetisk, at en mindre gruppes forbrug skal have en afsmittende virkning på de øvrige brugeres tilskud.

1b. Injektioner bruges kun, hvis billigere indgivelsesmåder ikke fungerer

Injektioner er dyre, selv med den nuværende tilstudsats, og det er mere grænseoverskridende at tage en injektion frem for en tablet. Det er bl.a. derfor Migrænerforbundets og Migræne- og Hovedpineforeningens erfaring, at injektioner kun tages af patienter, der ikke har den ønskede effekt af tabletter, stikpiller (når de er på markedet) eller næsespray. Et bortfald af det generelle tilskud til injektioner vil derfor fratage et stort antal af brugerne af injektioner muligheden for at bevare deres tilknytning til arbejdsmarkedet og opretholde en rimelig livskvalitet.

2. Bortfald af tilskud til de nyere triptaner

Medicintilskudsnavnet indstiller, at tilskuddet til Eletriptan, Naratriptan og Frovatriptan bortfalder, med denne begrundelse: ”Triptanerne er generelt ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger, men der kan være forskel på den enkelte patients respons på de forskellige triptaner.” Dette følges op med bemærkningen ”Som tidligere nævnt er triptanerne generelt ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger.”

2a. De syv orale triptaner er ikke ligeværdige

Vi mener ikke, de syv orale triptaner er ligeværdige. De nedbrydes af forskellige enzymer. Hvert enzyms aktivitet er genetisk bestemt og kan optræde med lav, normal eller høj aktivitet. Er det, enzym aktiviteten høj (dvs. patienten er en ”ultra rapid metabolizer”) for det enzym, som nedbryder en given triptan betyder det, at virkningen af medicinen kun varer kort tid. Er enzymaktiviteten lav (dvs. patienten er en ”poor metabolizer”) forbliver medicinen i kroppen i lang tid, og brugeren oplever en lang række bivirkninger. De syv orale triptaner falder i to ret klart adskilte grupper. Den, der nedbrydes af MAO-A, og dem, der nedbrydes af leverenzymet af typen CYP.

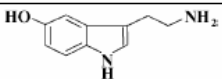
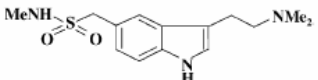
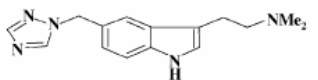
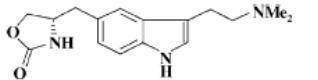
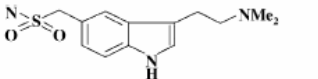
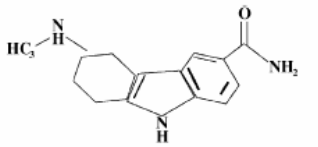
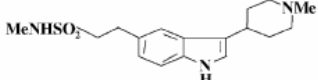
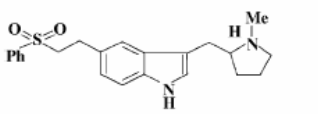
Ferrari et al. publicerede allerede i 2003 en oversigt over hvilke enzymer, der nedbryder de enkelte triptaner i tidsskriftet *Pharmacological Research* (A. Ferrari, E. Sternieri, E. Ferraris, A. Bertolini, 2003, *Emerging problems in the pharmacology of migraine: interactions between triptans and drugs for prophylaxis. Pharmacological Research* 48 (2003) 1–9, se specielt tabel 5)

Buzzi publicerede i 2008 den samme oversigt i *Cephalalgia*, et af de mest læste videnskabelige tidsskrifter mht. migræne (MG Buzzi, 2008. *Pathways to the best fit of triptans for migraine. Cephalalgia*, 2008, 28 (Suppl. 2), 21–27).

Det er således veldokumenteret, at triptanerne falder i to ret klart adskilte grupper; de ældre triptaner, som nu har mistet patentet, og som derfor er billige (Sumatriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan og Almotriptan), som alle nedbrydes af enzymet MAO-A, og de tre nyere triptaner (Frovatriptan, Eletriptan og Naratriptan), som nedbrydes af forskellige varianter af leverenzymet, som tilhører gruppen af CYP-enzymet. Lidt afvigende er Zolmitriptan, som dels nedbrydes af MAO-A, dels af CYP1A2.

Migrænikerforbundet og Migræne- og Hovedpineforeningen

Table 5
Chemical structure and metabolism of triptans

| | | MAO-A | CYP 1A2 | CYP 3A4 | CYP 2C19 | CYP 2C9 | CYP 2D6 |
|--------------|---|-------|---------|---------|----------|---------|---------|
| Serotonin |  | +++ | - | - | - | - | - |
| Sumatriptan |  | +++ | - | - | - | - | - |
| Rizatriptan |  | +++ | + | - | - | - | - |
| Zolmitriptan |  | +++ | +++ | + | - | - | - |
| Almotriptan |  | +++ | - | ++ | - | - | ++ |
| Frovatriptan |  | - | +++ | - | - | - | +/- |
| Naratriptan |  | - | + | + | + | + | + |
| Eletriptan |  | - | - | +++ | - | - | - |

Involvement of the enzyme: +++, major; ++, significant; +, minor; +/-, weak; -, none.

Figur 5 fra Ferrari et al 2003. Med rød elipse er indrammet de vigtigste enzymer, som nedbryder de ældre triptaner. Den blå elipse indrammer de vigtigste enzymer, som nedbryder de nyere triptaner. Zolmitriptan nedbrydes af begge typer enzymer, og tåles derfor generelt godt.

2b. Migrænikernes genetik bestemmer triptanernes bivirkninger og effekt

Begge enzymssystemers aktivitetsniveau hos den enkelte patient kan være væsentligt større eller mindre end hos den gennemsnitlige befolkning. Ca. 36% af 573 svenske tilfældigt udvalgte tvillinger var for eksempel genetisk udrustede med lav aktivitet af enzymet MAO-A (*M Jansson, S McCarthy, PF Sullivan, P Dickman, B Andersson, L Orelund, M Schalling og NL Pedersen, 2005. MAOA haplotypes associated with thrombocyte-MAO activity. BMC Genetics, 6:46*). Det betyder at ca. hver tredje migræniker har lav aktivitet af enzymet MAO-A og derfor nedbryder de ældre triptaner (Sumatriptan, Rizatriptan, Almotriptan og i nogen grad også Zolmitriptan) forholdsvis langsomt, og oplever derfor flere og mere langvarige bivirkninger fra disse triptaner, end brugerne af de samme triptaner i den øvrige befolkning.

Migrænikere, som har en lav aktivitet af MAO-A vil derimod opleve, at de nyere triptaner (Eletriptan, Frovatriptan og Naratriptan) vil give færre bivirkninger og dermed højere livskvalitet.

Migrænikerforbundet og Migræne- og Hovedpineforeningen

Tilsvarende vil migrænikere med lav aktivitet af det eller de leverenzymmer, som nedbryder de nyere triptaner, opleve flere bivirkninger af de nyere triptaner, og have det bedre med de ældre triptaner.

Med de gældende lægelige anbefalinger om, at der højst *bør* udskrives triptaner til brug 9 dage om måneden (max. to doser i døgnet), vil de migrænikere, som har høj aktivitet af enzymet MAO-A, derfor ikke kunne opnå en rimelig lindring med Sumatriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan eller Almotriptan, men vil kunne have ni gode dage om måneden med Eletriptan, Frovatriptan eller Naratriptan.

Vi mener derfor, at der er god dokumentation på, at de syv triptaner ikke er ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger uanset, at de alle er godkendt til brug mod migræne.

3. Smeltetabletter mister det generelle tilskud

Medicintilskudsrådet indstiller, at det generelle tilskud til smeltetabletter skal bortfalde. Det begrundes således: ”**Vi mener ikke, at den behandlingsmæssige værdi af zolmitriptan smeltetabletter, rizatriptan smeltetabletter/frysetørrede tabletter [...] står i et rimeligt forhold til disse lægemidlers behandlingspris, og derfor anbefaler vi, at det generelle tilskud bortfalder.**”

Prisforskellen på smeltetabletter og orale tabletter er ca. 15 kr (20,86 kr versus 6,45 kr for billigste smelte- og orale tabletter) for Zolmitriptan og ca. 5 kr (8,56 kr versus 3,59 kr for billigste smelte og orale tabletter) for Rizatriptan i perioden, der begyndte 24. oktober 2016. Priserne varierer dog en del.

Vi mener at en prisforskel i størrelsesordenen 5 - 15 kr ikke kan give en økonomisk begrundelse for et bortfald af tilskud, som sætter migrænikere med voldsomme opkast i stand til at få en smertelindring, som er væsentlig billigere per dosis end f.eks. næsespray.

Vi anbefaler derimod, at Lægemiddelstyrelsen går aktivt ind i arbejdet med at sænke priserne på de midler, som nu er ude eller snart er ude af patentperioden, så handelspriserne kan matche priserne i vores nabolande.

Med venlig hilsen

Knud Østberg
Migrænikerforbundet
info@migraeniker.dk

Hanne Johannsen
Migræne- og Hovedpineforeningen
post@hovedpineforeningen.dk